

Vascular cognitive impairment

Citation for published version (APA):

Schievink, S. H. J. (2018). *Vascular cognitive impairment: at the heart of the matter*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20181005ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20181005ss](https://doi.org/10.26481/dis.20181005ss)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

With our aging society, the global prevalence of dementia is rising dramatically. Also the numbers of individuals with cardiovascular disease (CVD) and survivors of cardiovascular events, including stroke, is increasing. Sixteen percent of dementia cases is attributable to cerebrovascular disease. Former studies have shown a link between cardiovascular risk factors and disease and late-life brain functioning, which has led to the notion of a 'heart-brain connection'. In the present thesis, we aimed to obtain a better understanding of this connection with regard to cognitive functioning.

Heart disease has been related to cognitive decline and dementia. Most substantial evidence comes from studies on atrial fibrillation and heart failure. However, no meta-analyses exist for major heart diseases such as myocardial infarction and angina pectoris. In **chapter two** we examined the relation between coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia in a systematic review and meta-analysis of all available population-based studies. With this study we provide evidence that coronary heart disease is, on average, associated with a 45 percent increased risk of developing cognitive impairment or dementia. Similar results were found in separate meta-analyses of the most common subtypes of coronary heart disease, i.e. myocardial infarction and angina pectoris.

No population-based prospective studies on cognitive decline after a first cardiovascular event have been reported before. In **chapter three**, we looked into the temporal relationship between prevalent and incident CVD and cognitive functioning in the Maastricht Aging Study (MAAS). Both prevalent and incident CVD groups showed a faster cognitive decline in memory and information processing speed than the group without CVD. For those with incident CVD, decline was evident only after CVD onset, i.e. six to 12 years after the baseline measurement. This strongly supports the 'heart-brain connection' and suggests a possible window of opportunity for slowing cognitive decline. Also, this suggests that prevention of CVD can lead to reductions in dementia risk.

Cognitive impairment is a frequent and well-described sequel after stroke. Previous studies often compare individuals who have had a stroke to healthy individuals to find a predictive value of cognitive functions. In **chapter four**, we examined the prognostic value of cognitive performance within a group of stroke survivors of the Sydney Stroke Study. We aimed to understand whether cognitive functioning could predict who of these patients is at-risk of a poor prognosis in terms of mortality or dementia, and whether this prognostic value

differs across different cognitive domains. We found executive functioning, information processing speed, and verbal fluency, but not memory to be associated with mortality risk. None of the domains were associated with dementia.

Cognitive deficits after stroke have been linked to the stroke event and its localization, yet other types of brain damage are often seen on magnetic resonance imaging of individuals who have had a stroke as well. It remains unclear whether these markers are predictors of post-stroke cognition, and what their effect is in addition to the effect of the stroke itself. To answer this and related questions, the Cognition and Affect after Stroke: a Prospective Evaluation of Risks (CASPER) study was designed. **Chapter five** describes the rationale and design of CASPER. It is a prospective follow-up clinical stroke cohort follow-up study investigating predictors and biomarkers of vascular cognitive impairment, depression and apathy after stroke. We included 250 patients who experienced an ischemic or hemorrhagic stroke. The baseline measurement took place three months post-stroke and consisted of a venipuncture, recording of socio-demographic information, a neuropsychological assessment and neuropsychiatric interview, a semi-structured interview with an informant, and a structural 3-Tesla magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. The neuropsychological assessment, neuropsychiatric interview and interview with the informant was repeated at six-month and 12-month follow-up. A three-year follow-up has been added later and is still ongoing.

In **chapter six** we then examined both the individual as well as the relative contribution of stroke lesion volumes, white matter hyperintensities (WMH), hippocampal volumes, and global brain atrophy (GA) to post-stroke cognitive functioning and cognitive change at 12-month follow-up. Individuals with larger volumes of WMH and GA had slower information processing speed and worse executive function performance both at baseline and follow-up, and more decline in these domains at follow-up. These findings show that both WMH and GA are predictors of cognitive functioning post-stroke, over and above stroke lesion volume.

Overall, the studies in this thesis gave more insight into the course and timing of both cognitive changes in prevalent and incident cardiovascular disease as well as the possible predictive and prognostic value of cognitive and imaging markers of cognitive impairment after stroke. In addition, these studies show the importance of a greater awareness of the heart-brain connection in the general population and amongst professionals, which

may lower and prevent the risk at and development of vascular cognitive impairment or dementia.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Vergrijzing van onze bevolking leidt tot een drastische stijging in het aantal mensen met dementie. Ook het aantal mensen met cardiovasculaire ziekten neemt toe. In 16 procent van de dementiegevallen is een cerebrovasculaire ziekte de oorzaak. Eerdere studies hebben een verband laten zien tussen cardiovasculaire risicofactoren, en cardiovasculaire ziekte enerzijds, en anderzijds het functioneren van het brein en cognitieve achteruitgang op latere leeftijd. Dit heeft geleid tot het zogenaamde 'hart-brein connectie' concept. In de artikelen in dit proefschrift pogen we om tot een beter begrip te komen van dit concept in relatie tot cognitief functioneren.

Hartziekte werd eerder al in verband gebracht met cognitieve achteruitgang en dementie. Het meest robuuste bewijs hiervoor komt uit studies naar atriumfibrilleren en hartfalen. Er bestaat echter nog geen meta-analyse van myocard infarcten en angina pectoris. In **hoofdstuk twee** hebben we de relatie tussen coronaire hartziekten en het risico op een cognitieve stoornis of dementie onderzocht door middel van een literatuuronderzoek en een meta-analyse van alle beschikbare bevolkingsonderzoeken. Met deze studie toonden we aan dat coronaire hartziekten, over het algemeen, geassocieerd zijn met een 45 procent grotere kans op het ontwikkelen van een cognitieve stoornis of dementie. Soortgelijke resultaten vonden we voor, op zichzelf staande, meta-analyses van de meest voorkomende coronaire hartziekten; myocard infarct en angina pectoris.

In **hoofdstuk drie** beschrijven we de eerste populatiestudie naar cognitieve achteruitgang na een eerste (incidente) cardiovasculaire gebeurtenis. We bekeken de temporele relatie tussen prevalentie en incidentie cardiovasculaire ziekte en cognitief functioneren in de MAastricht Aging Study (MAAS). Zowel patiënten met prevalentie als patiënten met incidentie cardiovasculaire ziekte lieten een snellere cognitieve achteruitgang zien op het gebied van het geheugen en de verwerkingsnelheid van informatie dan de groep zonder cardiovasculaire ziekte. Voor de patiënten met incidentie CVD werd dit pas na CVD onset duidelijk, dat wil zeggen zes tot 12 jaar na baseline. Dit ondersteunt zowel het 'hart-brein connectie' concept maar suggereert ook dat er een tijdsperiode is na het doormaken van een cardiovasculaire gebeurtenis waarin het afremmen van cognitieve achteruitgang mogelijk is. Tevens lijkt dit te suggereren dat preventie van cardiovasculaire ziekten kan leiden tot een afname in het risico op dementie.

Cognitieve achteruitgang is een vaak beschreven gevolg van een beroerte. Eerdere studies vergeleken mensen die een beroerte doormaakten met gezonde mensen om de voorspellende waarde van cognitieve functies te onderzoeken. In **hoofdstuk vier** onderzochten wij de prognostische waarde van cognitief functioneren uitsluitend binnen een groep mensen die een beroerte overleefden. Deze mensen waren deelnemers aan de Sydney Stroke Study. We gingen na of het cognitief functioneren van deze mensen voorspellend was voor hun risico op een slechte prognose in de zin van overlijden of het ontwikkelen van dementie. We vonden dat executief functioneren, de verwerkingssnelheid van informatie en verbale vlotheid geassocieerd waren met overlijden. Geen enkel cognitief domein kon geassocieerd worden met dementie.

Cognitieve beperkingen na beroerte worden vaker gerelateerd aan de beroerte zelf en de locatie in de hersenen waar deze beroerte schade heeft veroorzaakt. Toch worden er ook vaak andere soorten van hersenschade op beeldvorming bij mensen die een beroerte doormaakten, gezien. Het is onduidelijk welke van deze verschillende markers een voorspeller zou kunnen zijn van cognitief functioneren na beroerte en wat het individuele effect van een dergelijke marker is naast het effect van de beroerte zelf. Om deze en gerelateerde vragen te kunnen beantwoorden, zetten we de zogenaamde Cognitie en Affect na beroerte (Stroke): een Prospectieve Evaluatie van Risicofactoren (CASPER) studie op. **Hoofdstuk vijf** beschrijft de rationale en het ontwerp van deze studie. CASPER is een prospectieve follow-up studie van een beroertecohort die het mogelijk maakt voorspellers en biomarkers van vasculaire cognitieve stoornis, depressie en apathie na beroerte te bestuderen. We includeerden 250 patiënten die een ischemische of hemorragische beroerte doormaakten. De baseline meting vond drie maanden na beroerte plaats en bestond uit een bloedafname, het vastleggen van sociaal demografische informatie, een neuropsychologisch onderzoek en een neuropsychiatrisch interview, een semi-gestructureerd interview met een naaste en een 3-Tesla brein MRI. Het neuropsychologisch onderzoek, het neuropsychiatrisch interview en het interview met een naaste werd herhaald tijdens de zes-maanden en 12-maanden follow-up metingen. Een drie-jarige follow-up is later toegevoegd aan deze studie en vindt momenteel plaats.

In **hoofdstuk zes** hebben we op basis van de uit het CASPER onderzoek verkregen data zowel de individuele als de relatieve bijdrage van volumes van de laesie van de beroerte, witte stof hyperintensiteiten (WMH) en globale atrofie (GA) van het brein op het cognitief functioneren op baseline (drie maanden na beroerte) en veranderingen in cognitie 15 maanden na beroerte (12 maanden na de baseline meting) onderzocht. Hier vonden we

dat mensen met een groter volume aan WMH en GA slechter presteerden op taken die de verwerkingssnelheid van informatie en executief functioneren meten. Deze bevindingen laten zien dat zowel WMH als GA, onafhankelijk van het volume van de laesie van de beroerte, voorspellers zijn van cognitief functioneren na beroerte.

In het algemeen hebben de studies in dit proefschrift een beter inzicht gegeven in het beloop en tijdsbestek van zowel cognitieve veranderingen in bestaande en nieuwe gevallen van cardiovasculaire ziekten als van mogelijke voorspellers in cognitie en beeldvorming van cognitieve achteruitgang na beroerte. Tevens laten zij het belang zien van een groter bewustzijn van de hart-brein connectie onder professionals en de algemene populatie waardoor het risico op en ontwikkeling van dementie van cerebro- en cardiovasculaire oorsprong mogelijk verlaagd en voorkomen kan worden.